

**METHOD FOR PRODUCING LOWER ALKYL ESTER OF (R)-4-CYANO-3- HYDROXYBUTYRIC ACID**

**Patent number:** JP2001335554  
**Publication date:** 2001-12-04  
**Inventor:** KASAI TETSUO; DEJIMA EIJI  
**Applicant:** MITSUBISHI CHEMICALS CORP  
**Classification:**  
- international: C07C253/30; C07C255/20  
- european:  
**Application number:** JP20000159377 20000530  
**Priority number(s):**

**Report a data error here**

**Abstract of JP2001335554**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a method for producing a lower alkyl ester of (R)-4- cyano-3-hydroxybutyric acid in high yield by the cyanization of a lower alkyl ester of (S)-4-halogeno-3-hydroxybutyric acid in the presence of a solvent.

**SOLUTION:** The lower alkyl ester of the (S)-4-halogeno-3-hydroxybutyric acid is subjected to the cyanation reaction in the presence of a solvent, and the (R)-4-cyano-3-hydroxybutyric acid (salt) by-produced in the cyanation reaction is esterified with a corresponding lower alcohol to provide the lower alkyl ester of the (R)-4-cyano-3-hydroxybutyric acid.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2001-335554  
(P2001-335554A)

(43) 公開日 平成13年12月4日 (2001.12.4)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 7 C 253/30		C 0 7 C 253/30	4 H 0 0 6
255/20		255/20	4 H 0 3 9
// C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願2000-159377 (P2000-159377)

(22) 出願日 平成12年5月30日 (2000.5.30)

(71) 出願人 000003968

三菱化学株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目6番2号

(72) 発明者 笠井 鉄夫

北九州市八幡西区黒崎城石1番1号 三菱  
化学株式会社黒崎事業所内

(72) 発明者 出島 栄治

北九州市八幡西区黒崎城石1番1号 三菱  
化学株式会社黒崎事業所内

(74) 代理人 100103997

弁理士 長谷川 曉司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 (R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルの製造方法

(57) 【要約】

【課題】 (S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを溶媒の存在下、シアノ化反応に付し、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを高収率で製造する方法の提供。

【解決手段】 (S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを溶媒の存在下、シアノ化反応に付し、次いでシアノ化反応中に副生した(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸(塩)を対応する低級アルコールによりエステル化する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを溶媒の存在下、シアノ化反応に付し、次いでシアノ化反応中に副生した(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸(塩)を対応する低級アルコールによりエステル化することを特徴とする(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルの製造方法。

【請求項2】 溶媒が水、水溶性有機溶媒又は水と水溶性有機溶媒との混合物である請求項1に記載の製造方法。

【請求項3】 水溶性有機溶媒がアルコール類、酸アミド類又はニトリル類である請求項2に記載の製造方法。

【請求項4】 シアノ化剤がアルカリ金属又はアルカリ土類金属のシアノ化合物である請求項1ないし3のいずれかに記載の製造方法。

【請求項5】 シアノ化反応生成液に酸性液を添加して(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸を遊離せしめ、次いでこの酸性水溶液から(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステル及び(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸を有機溶媒により抽出し、この抽出物ないし濃縮物をエステル化反応に供する請求項1ないし4のいずれかに記載の製造方法。

【請求項6】 シアノ化反応生成液から溶媒により(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを抽出した後の(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸塩を含む水溶液に酸性液を添加して、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸を遊離せしめ、次いでこの酸性水溶液から該酪酸の遊離物を有機溶媒により抽出し、この抽出物ないし濃縮物をエステル化反応に供する請求項1ないし4のいずれかに記載の製造方法。

【請求項7】 抽出に用いる有機溶媒が酢酸エステル類、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、ケトン類又はエーテル類である請求項5又は6に記載の製造方法。

【請求項8】 エステル化反応を酸触媒存在下で行う請求項1ないし7のいずれかに記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルの製造方法に関する。詳しくは、(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルをシアノ化反応に付し、次いでシアノ化反応中に副生した(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸(塩)をエステル化して、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを製造する方法に関する。

【0002】本発明により得られる(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルは、種々の医薬中間体として有用であり、例えば、3-ヒドロキシ

-3-メチルグルタリル補酵素Aリダクターゼ(通常「HMG-CoA」と略記される)の阻害剤[R-(R\*, R\*)]-2-(4-フルオロフェニル)-β, δ-ジヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)カルボニル]-1H-ピロール-1-ヘプタン酸カルシウム塩(2:1)の重要な中間体として用いることができる。

【0003】

【従来の技術】(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステル類の合成法としては、L-アスコルビン酸に過酸化水素と炭酸カルシウムを反応させて得られるL-スレオニンカルシウム塩-水和物(Carbohydrate, Res., 72, 301(1979))やL-アラビノースに臭化水素を作用させたジブプロモ体をブロムヒドリンとし、(S)-4-ブプロモ-3-ヒドロキシ酪酸メチルエステルに導いた後(Acta Chem. Scand. B37, 341(1983))、水酸基をテトラヒドロピラニル、トリアルキシルシリル、アルキルなどの保護基で保護してから、ジメチルスルホキシド中で青酸ソーダを反応せしめる方法(米国特許第4,611,067号明細書)、ジケテンから得られる4-ハロゲノアセト酢酸 $\alpha$ -ブチルエステルにルテニウム-光学活性ホスフィン錯体を用いて不斉水素化反応を行って(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸 $\alpha$ -ブチルエステルとした後(特開平1-211551号公報)、非プロトン性極性溶媒中でシアノ化剤との反応を行う方法(特開平5-331128号公報)等が知られている。

【0004】以上のような報告例のうち、前者の方法は原料として光学活性体を使用し、複数の反応を経た後に水酸基の保護と脱保護工程が必要であり、工程数が多く工業的製法とは言えない。また、後者の方法は、不斉水素化反応によって得られた原料の光学純度が約92%eと低いため、高い光学純度を要求される医薬中間体として使用するためには、生成物をシアノ化反応液から有機溶媒により抽出して水洗後、溶媒を留去し、得られた残さを有機溶媒により再結晶して光学純度を向上させる必要がある。

【0005】これらの方法とは別に、ジケテンから得られる4-ハロゲノアセト酢酸低級アルキルエステルに微生物を用いた不斉還元反応を行うことにより(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを得る例が多数報告されている。当初は、不斉還元反応における光学純度が92~95%eと不十分であったが(特開昭61-146191号公報)、優れた微生物の発見により98~99%eの光学純度が得られるまでになった(特開平8-336393号公報)。微生物により反応を行った場合の一般的な手法として、反応後、生成した(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルは、遠心分離等による除菌後、

【0017】反応温度は、通常20℃ないし溶媒の沸点の温度、好ましくは50℃ないし溶媒の沸点の温度であり、反応時間は通常1～60分である。但し、滴下終了後、0～10時間の範囲で熟成してもよい。かくして得られたシアノ化反応生成液中には、収率基準で、通常、目的生成物である(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステル、8.5～10モル%、

(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸(塩)3～5モル%含有されている。また、この生成液のpHは、通常7～9.5である。

【0018】(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸のエステル化反応)本発明において、エステル化反応の原料として用いられるものは、①シアノ化反応生成液、②シアノ化反応生成液に酸性液を加えて水溶液のpHを5以下、好ましくは2以下として、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸を遊離せしめ、次いでこの酸性水溶液から目的生成物である(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステル及び遊離した(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸の混合物を有機溶媒により抽出し、得られた抽出物ないし濃縮物、

【0019】③シアノ化反応生成液から脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素又はハロゲン化炭化水素のような溶媒により目的生成物である(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを抽出した残りの水溶液に酸性液を加えて、水溶液のpHを5以下、好ましくは2以下とし、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸を遊離せしめ、次いでこの酸性水溶液から遊離した(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸を有機溶媒により抽出し、得られた抽出物ないし濃縮物、である。これらの中、②及び③が好ましく、②が特に好ましい。

【0020】該酸性液としては特に限定されず、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等を挙げることができる。抽出に使用する有機溶媒としては、酢酸エチル、酢酸ブチル等の酢酸低級アルキルエステル類、塩化メチレンやクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、トルエンやベンゼン等の芳香族炭化水素類、メチルイソブチルケトン等のケトン類又はジブチルエーテル等のエーテル類及び、これらの混合物等が挙げられるが、これらの中、実質的に水不溶性のものが好ましい。抽出操作は抽出効率を上げるため、これらの抽出溶媒を添加する前に、反応液を有る程度濃縮してもよいし、或いは塩析による抽出効率の向上を図ってもよい。特に、反応溶媒が水とエチルアルコールのような混合溶媒の時には、抽出効率を上げるため、予め、低沸点のエチルアルコールを蒸発させて除いた後、抽出有機溶媒を添加するのが好適である。

【0021】エステル体又は酸の遊離物を抽出する工程に用いる有機溶媒の使用量としては、該酸性水溶液量の0.1～10倍重量、好ましくは0.5～3倍重量を1回の添加量として、同一反応液に対して2回以上、好ま

しくは5回以上の抽出及び分液操作を行う。抽出操作の後には、必要に応じて濃縮操作を行う。濃縮操作は常圧下、もしくは減圧下20℃から抽出液の還流温度の範囲に加熱して行うことが出来る。濃縮の程度は全体の生産性を考慮して、0～100%の範囲で適宜選択することが出来るが、エステル化工程での生産性を考えれば、抽出に用いた有機溶媒が全体の10重量%以下、好適にはほぼ完全になくなるまで濃縮することが好ましい。

【0022】エステル化反応は、例えば反応器に前記①、②又は③を仕込み、更にアルコールを加え、反応温度20℃からアルコールの還流温度で、反応時間30分以上、好ましくは2時間以上攪拌することによって行われる。アルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノール及びブタノールの中、エステル体に対応するものが通常用いられるが、その使用量は(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸に対して1～100当量、好ましくは10～30当量である。また、該エステル化反応は平衡反応であり、生成する水を連続的に除去することによって、収率を向上することが可能である。更に、酸触媒の添加により反応時間の短縮が可能となる。酸触媒としては特に限定されず、例えば、硫酸、リン酸などのプロトン酸やゼオライト、スルホン酸系のイオン交換樹脂等の固体酸触媒が挙げられる。

【0023】このようにして得られた(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルは、抽出、蒸留等により目的物を高収率で単離することができる。

【0024】

【実施例】以下、実施例により、本発明を詳細に説明するが、本発明はその要旨を超えない限り、これらの実施例に限定されるものではない。実施例において、収率とは、反応に用いた(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステル量に対する、各成分の量をモル%で示す。

【0025】(実施例1)還流凝縮器を接続したガラス製反応容器に、(S)-4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチル55g(純度90%)と水150gを混合し、85℃に加熱した。この混合物に攪拌下、30重量%青酸ソーダ水溶液73gを60分間かけて添加、反応を行った。反応中、反応温度は85℃を保持する様に調節した。更に、添加終了後85℃にて30分間加熱を継続した後、室温まで冷却した。

【0026】反応後の(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルの収率は57.5%、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸及びそのナトリウム塩の収率は29%であった。

【0027】この反応液に酢酸エチルを加え、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルを抽出後、水相と分離した。有機相への(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルの回収率は99%であった。

【0028】該水相に塩酸を添加してpHを1とし、酢酸エチルを用いて遊離酸を抽出した。次いで、有機相を水相から分離し、50℃減圧条件下で濃縮した。(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸の回収率は89%であった。

【0029】還流凝縮器を接続したガラス製反応容器に、該濃縮液(12.5g)とエタノール80g及び硫酸0.85gを加えて、還流条件下(80℃)で3時間のエステル化反応を行った。エステル化反応率は95%、シアノ化反応及びエステル化反応で得られた全(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルの収率は81%であった。

【0030】(実施例2)実施例1と同様のシアノ化反応を行った。(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルの収率は56.2%、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸及びそのナトリウム塩の収率は28.2%であった。

【0031】該反応液に、塩酸を添加してpHを1とし、酢酸エチルを用いて(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチル及び遊離酸を抽出した。次いで、有機相を水相から分離し、50℃減圧条件下で濃縮した。

(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルの回収率は100%、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸の回収率は88%であった。

【0032】還流凝縮器を接続したガラス製反応容器に、該濃縮液(44g)とエタノール90g及び硫酸0.9gを加えて、還流条件下(80℃)で3時間のエステル化反応を行った。(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸のエステル化反応率は92%、シアノ化反応からエステル化反応で得られた(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルの収率は79%であった。

【0033】(実施例3)実施例2において、シアノ化

反応での青酸ソーダ水溶液を37%青酸カリウム(78g)としたこと以外は実施例2と同様にシアノ化反応を行った。(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルの収率は59.3%、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸及びそのナトリウム塩の収率は26.3%であった。

【0034】該反応液に、塩酸を添加してpHを1とし、酢酸エチルを用いて抽出した。次いで、有機相を水相から分離し、50℃減圧条件下で濃縮した。(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルの回収率は100%、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸の回収率は81%であった。

【0035】還流凝縮器を接続したガラス製反応容器に、該濃縮液(43g)とエタノール90g及び硫酸0.9gを加えて、還流条件下(80℃)で3時間のエステル化反応を行った。(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸のエステル化反応率は90%であった。

【0036】次いで、該エステル化反応液を50℃減圧条件下で脱水を行った。該脱水エステル化反応液(44g)にエタノール90gを加えて、還流条件下(80℃)で2時間の再エステル化反応を行った。(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸のエステル化率は99%、シアノ化反応からエステル化反応で得られた(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルの収率は80%であった。

【0037】

【発明の効果】本発明の方法に従って、シアノ化反応後の(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸及びその塩も回収することにより、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを高収率で製造することが出来る。

フロントページの続き

Fターム(参考) 4H006 AA02 AC46 AC48 AC54 AD16  
BA66 BB11 BB12 BB14 BB15  
BB16 BB17 BB20 BB21 BB31  
BB47 BC16 BC53 BD70 BE01  
BE02 BE03 BE90 QN30  
4H039 CA66 CD10 CD30